FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966. **THÈSE** N° 5

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

TRAN TUC DINH

Né le 1er Février 1936 à HANOI (Viet-Nam)

Externe des Hôpitaux de Paris
Certifié en Rhumatologie.

Présentée et soutenue publiquement le : 5 Janvier 1966.

VALEUR THERAPEUTIQUE DES ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

(A propos de 49 observations)

Président : Mr F. DELBARRE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0009

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966. # THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

TRAN TUC DINH

Né le 1er Février 1936 à HANOI (Viet-Nam)

Externe des Hôpitaux de Paris
Certifié en Rhumatologie.

Présentée et soutenue publiquement le : 5 Janvier 1966.

VALEUR THERAPEUTIQUE DES ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

(A propos de 49 observations)

Président : Mr F. DELBARRE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

ANNEE 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Lilley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), yer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), ulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), ègue (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
tomie	DELMAS (A.)
tomie pathologique	DELARUE (J.)
sthésiologie	BAUMANN (J.)
himie médicale	JAYLE (M.F.)
logie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
ogie médicale	FAUVERT (R.)
hysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
cérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
mie pathologique	SCHAPIRA (G.)
ryologie	TUCHMANN (H.)
ontologie expérimentale	N...
oire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
ologie	GIROUD (A.)
ène et médecine préventive	BOYER (J.)
ecine du Travail	DESOILLE (H.)
ecine légale	DEROBERT (L.)
robiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
asitologie	BRUMPT (L.C.)
ologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
ologie exotique	N...
ologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
ologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
ologie respiratoire	TURIAF (J.)
ologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
rmacologie	CHEYMOL (J.)
siologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
siologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
ologie médicale	DESGREZ (H.)
nique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
rapeutique	CONTE (M.)
rapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

omie anthropologique	OLIVIER (G.)
	DESGREZ (P.)
himie médicale	POLONOVSKI (J.)
gie médicale	BOURLIERE (F.)
rmacologie	LEVY (Melle J.)
siologie	DEJOURS (P.)
	KELLERSHOHN (L.)
sique médicale	GOUGEROT (L.)
ologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
- - (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
...logie et climatologie	GIBERTON (A.)
...ies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
...cine	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
...Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
...mo-Phtisiologie	KREIS (B.)
...atologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
...logie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
...logie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
...logie expérimentale	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.L.)
	BERNIER (J.J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
...logie médicale	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pathologie médicale (suite).....	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
Pédiatrie - Puériculture	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
	BOISSIER (J.)
Pharmacologie	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.) AUVERT (J.)
Urologie	MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) N. du BOUCHET (Mme)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.)
Cardiologie	SELIGMANN (M.) HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)
Hygiène	CORNET (A.) BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL. ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.)
Neuro-Psychiatrie	GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.)
Obstétrique	LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.)
Ophtalmologie	TCHOBROUTSKY (Mme THOYER-ROZAT (J.) AUVERT (Mme B.) BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
natomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
linique chirurgicale	VERNE (J. M.)	Clinique pédiatrique et	
	RAMBERT (P.)	puériculture	LAPLANE (R.)
linique médicale	THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	GRASSET (J.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
linique obstétricale	MAYER (M.)		
	MORIN (P.)		

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

actériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
hologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr. s. ch.

- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE ..... BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

crétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
nseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
nservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
nservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.....	
nservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
ibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE,

qui ont consenti pour moi d'énormes sacrifices. Leur dévouement et leur affection m'ont seuls permis de parvenir à ce stade de mes études. Je leur exprime ici toute ma reconnaissance.

A MA FEMME,
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

dont le courage et l'intelligence ont forcé mon admiration pendant nos années d'études.
En témoignage de mon profond amour.

A MES ENFANTS,

Valérie LE HANG,
Elizabeth LE THU,
Annie LE YEN,
Jean Christophe TUC VINH.

A MES FRERES ET SOEURS,

Leur affection est irremplençable.
En souhaitant que notre union demeur toujours étroite.

A MES BEAUX-PARENTS,

qui m'ont toujours accueilli comme leur fils et dont l'aide nous a été précieuse pendant de longues années d'études médicales. Tous mes affectueux remerciements.

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SOEURS

A TOUS MES AMIS

A MON PAYS NATAL

A TOUS CEUX QUI L'AIMENT, L'HONORENT ET LE SERVENT AVEC DESINTERESSEMENT

A notre Maître,

Monsieur le Professeur F. DELBARRE
Professeur de Rhumatologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux.

En reconnaissance de l'enseignement rhumatologique qu'il nous a dispensé et de la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.
Nous le remercions d'avoir bien voulu présider cette thèse et nous le prions d'être assuré de notre gratitude et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur F. COSTE,

Professeur de Clinique Rhumatologique à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,

qui nous a ouvert son Service et nous a initié à la Rhumatologie.
En gage de respectueuse gratitude et de vive admiration pour la richesse et la variété de son enseignement qui a imprimé une orientation définitive à notre carrière médicale.

A nos Maîtres d'Externat des Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Professeur Agrégé A. GERMAIN

Monsieur le Professeur F. COSTE

Monsieur le Docteur A. LAYANI

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris,

In Mémoriam

Monsieur le Docteur J. A. LIEVRE,

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur R. MERLE D'AUBIGNE

Nous leur devons toutes nos connaissances en Rhumatologie.

En témoignage de reconnaissance, de dévouement et de respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. O. RAMADIER

Nous le remercions de son précieux enseignement des aspects chirurgicaux de la Rhumatologie.

A Monsieur le Docteur J. CAYLA,

Médecin des Hôpitaux

qui nous a donné l'idée de ce travail.

A Madame le Docteur **N. TRAN TUC DINH**

Externe des Hôpitaux de Paris,

qui a largement contribué à la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Docteur DAO VAN TY

Chef de Travaux à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a initié à la Médecine Tropicale

A Monsieur le Docteur J. WEIL

Médecin Assistant à l'Hôpital LAENNEC

En le remerciant de la sollicitude qu'il nous a toujours réservée.

A Monsieur le Docteur J. BODY

Chirurgien-Chef de Service de l'Hôpital de Chaumont

qui nous a accueilli comme Interne dans son Service.
En témoignage de notre fidèle souvenir.

A tous mes camarades,

de l'Externat des Hôpitaux de Paris,
de l'Internat de l'Hôpital de Chaumont (Haute-Marne)

S O M M A I R E

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER

- Matériel d'observation
  * Choix des observations..... 6
  * Composition du groupe étudié..... 8
  * Antécédents pathologiques..... 16
- Méthode d'étude
  * Analyse de l'évolution sous antimalariques... 18
  * Modalité de traitement..... 19
  * Durée de traitement et d'observation..... 23

CHAPITRE DEUXIEME

- Efficacité des antimalariques de synthèse..... 25
- Médications associées..... 37
- Tolérance..... 44

CHAPITRE TROISIEME

- Commentaires..... 51
- Conclusions..... 71

*

* *

I N T R O D U C T I O N

Rares sont les médications qui, comme les antimalariques, ont bénéficié d'un si heureux sort dans leur utilisation thérapeutique. Doués d'une action élective quasi-spécifique vis à vis du plasmodium, ils virent leurs indications s'étendre en dermatologie, puis en rhumatologie et en médecine interne.

Dès le siècle dernier, les dermatologues tels RAICHEL puis BROCQ, considéraient la Quinine comme un excellent traitement du lupus érythémateux. L'utilisation du premier antimalarique de synthèse en dermatologie , la Pamacrine, semble revenir à MASTENSTEIN en 1928 et à LISNER en 1934.

En 1951, PAGE, qui traitait une forme de lupus érythémateux disséminé par la Quinacrine, observa le premier l'amélioration des manifestations articulaires. Dès lors, l'étape rhumatologique des antimalariques de synthèse était commencée.

- FREEDMAN et BACH (1952) s'inspirant de ces travaux, tentèrent l'emploi de la Quinacrine dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive, qui, on le sait, présente un certain nombre de traits communs avec le lupus systémique.

- Aux Etats Unis, HAYDU (1953) abandonnant la Quinacrine qui avait l'inconvénient de colorer en jaune la peau des malades, s'adressa à la Chloroquine.

- En France, J. FORESTIER , LACAPERE et ses collaborateurs (1954) confirmèrent l'activité de ces corps quinoléiques dans le traitement des rhumatismes chroniques inflammatoires. DUCHANGE, dans sa thèse (Paris, 1956) objectiva enfin le grand intérêt des antipaludéens synthétiques dans la thérapeutique de la Polyarthrite Rhumatoïde.

Depuis lors, de multiples travaux furent publiés, surtout en Amérique, par BAGNALL, M. COHEN et CALKINS, enfin SCHERBEL.

En même temps, la famille des antimalariques synthétiques s'enrichissait de nouveaux corps : l'Hydroxychloroquine, Gentisate de Chloroquine et d'autres dérivés.

*

* *

Notre propos n'est pas d'établir l'efficacité des anti-malariques dans la thérapeutique anti-rhumatismale puisqu'elle a déjà été solidement démontrée par de nombreux travaux.

Il a seulement pour but de dégager de l'étude de 49 cas de polyarthrite rhumatoïde soigneusement vérifiée et répondant à des critères préalablement définis, certaines conclusions.

Nous nous proposons d'étudier successivement :

- La valeur de l'amélioration que procure un traitement antimalarique continu.

- Le rôle que peuvent jouer les antimalariques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, employés seuls ou en association avec la Corticoïdothérapie ou encore comme relais de celle-ci lorsqu'on a dû l'interrompre en raison de signes d'intolérance.
En effet, si l'efficacité des dérivés quinoléiques est chose admise par la plupart des auteurs, son importance exacte reste toujours un problème d'actualité.

- Enfin le problème de la tolérance des antipaludéens.

Nous tenons à exprimer ici notre gratitude à Monsieur le Docteur J. CAYLA qui nous a inspiré ce travail et qui nous a confié les observations d'un certain nombre de ses malades personnels.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

CHAPITRE PREMIER

MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

MATERIEL D'OBSERVATION

Nous avons utilisé 49 observations de polyarthrite rhumatoïde authentifiée. Ces observations sont réparties en deux groupes :

1° 34 malades ont bénéficié d'une hospitalisation dans le Service de Monsieur le Professeur F. COSTE, à la Clinique de Rhumatologie, Hôpital COCHIN - Paris.

2° 15 patients sont uniquement suivis en consultation.

- 9 d'entre eux sont venus consulter à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital COCHIN.

- 6 autres sont des malades personnels de Monsieur le Docteur J. CAYLA.

Pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, nous avons exigé qu'au moins soient satisfaits deux des trois critères suivants :

* Atteinte élective des métacarpo-phalangiennes et des inter-phalangiennes proximales des doigts.
* Découverte de micro-géodes carpiennes.
* Positivité du test au latex ou de la réaction de Waaler-Rose, et accélération de la vitesse de sédimentation globulaire. Dans la majorité des cas, l'absence de cellules de Hargraves a permis d'éliminer, autant que faire se peut, une polyarthrite lupique.

Dans les cas cliniquement douteux, la polyarthrite rhumatoïde a été objectivée par des altérations histologiques observées à la ponction-biopsie synoviale ou d'un nodule rhumatoïde.

D'autre part, nous avons opéré une sélection parmi nos cas pour réduire au minimum les nombreux paramètres susceptibles de modifier la réponse à la thérapeutique antimalarique de syntèse. Ainsi avons-nous écarté de cette enquête :

- Les polyarthrites rhumatoïdes dont le début remontait à moins de six mois, en raison de la possibilité de rémission spontanée de la maladie, mais aussi dans l'esport de voir se positiver les réactions sérologiques rhumatismales.

- Les polyarthrites juvéniles (malades de moins de 17 ans) mais aussi les polyarthrites arrivées au stade IV (sujets confinés au lit ou dans un fauteuil).

- Les patients qui :

  * moins de 6 mois auparavant, avaient eu une grossesse ou subi une intervention chirurgicale majeure.

  * ou qui, moins de 3 mois auparavant, avaient été traités par les sels de métaux lourds (or, cuivre...), par un dérivé iodé, ou encore par Phénylbutazone ou par l'Indométhacine.

Par contre, les polyarthritiques qui avaient reçu des corticoïdes ont été intégrés dans cette expérimentation avec les restrictions suivantes :

- En cas de Corticoïdothérapie intra-articulaire, les articulations infiltrées devaient être toujours les mêmes.

- En cas de Corticoïdothérapie orale, celle-ci devait être en cours depuis 6 mois au moins et la dose d'entretien inchangée depuis un minimum de 2 mois. Une des questions posées est en effet de savoir si la dose d'entretien est susceptible d'être abaissée avec l'apport des antimalariques de synthèse.

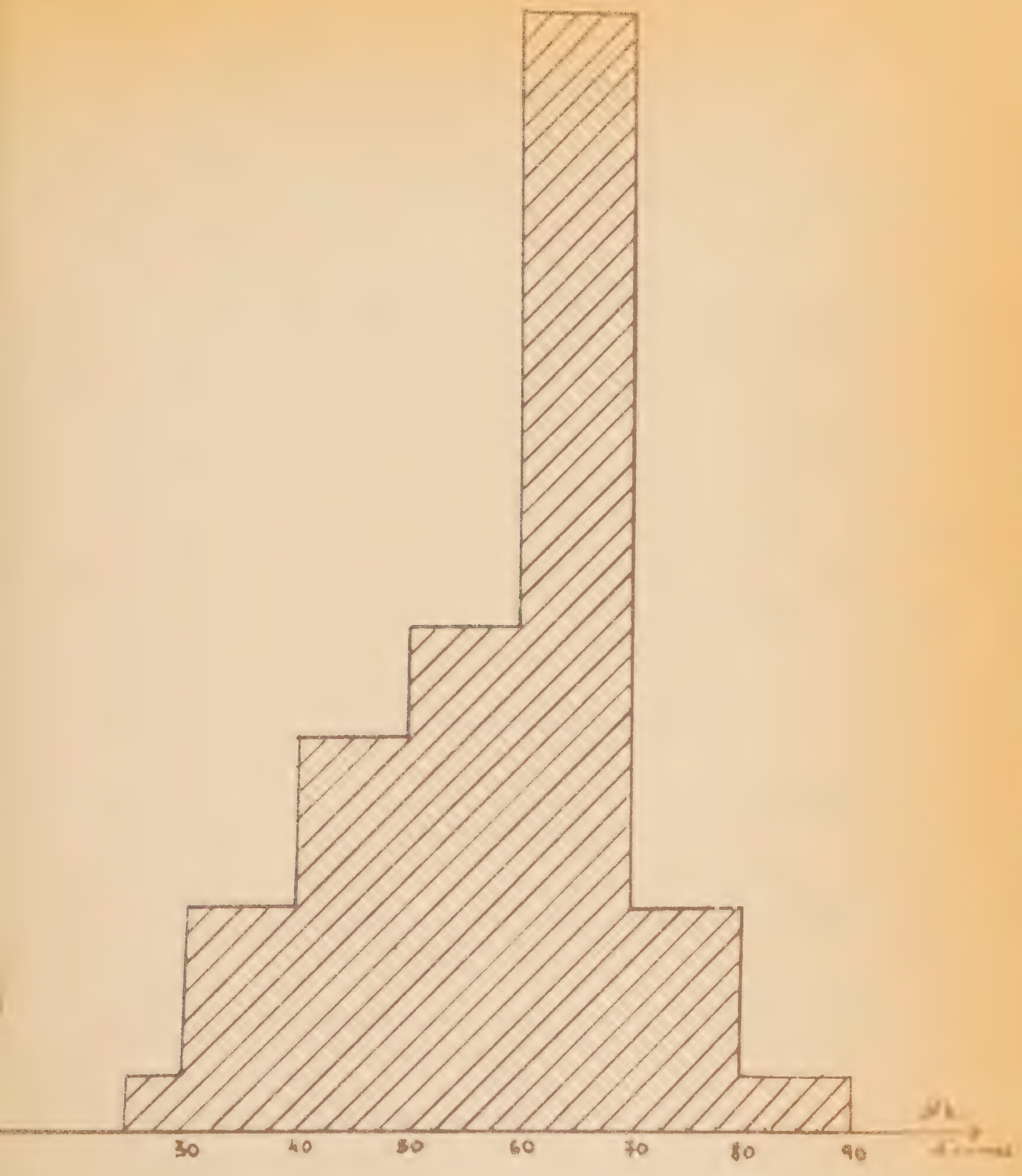
Enfin, condition fondamentale de notre étude, le traitement antimalarique devait avoir été administré de façon continue, pendant une période d'au moins 3 mois.

COMPOSITION DU GROUPE ETUDIE

A - Sexe et Age

Cette série de 49 observations est composée de 40 femmes (80 %) et de 9 hommes (20 %).

L'âge moyen est de 57 ans, avec des chiffres extrêmes allant de 30 à 80 ans, en dehors d'un cas de 25 ans ; un grand nombre de malades a entre 60 et 70 ans.


30
40
50
60
70
80
90

B - Ancienneté de la polyarthrite

L'observation de ces 49 cas porte sur trois lots de polyarthrite :

- 16 cas de polyarthrite rhumatoïde récente dont la durée d'évolution est inférieure à 2 ans, mais dépasse 6 mois ; l'ancienneté moyenne de ce groupe est d'1 an.

- 12 cas ont une évolution comprise entre 2 ans et 5 ans ; ainsi l'ancienneté moyenne est ici de 3 ans.

- 21 cas sont considérés comme des polyarthrites anciennes ayant évolué depuis plus de 5 ans (12 ans en moyenne) ; chez un malade le début de l'affection remontait à 33 ans.

C - Stade d'évolution de la polyarthrite.

Selon les critères donnés par l'American Rheumatism Association (A. R. A.) nous distinguerons :

Stade I : polyarthrite avec ostéoporose, sans destruction ostéo-cartilagineuse.

Stade II : polyarthrite avec destruction cartilagineuse ou lyse sous-chondrale.

Stade III : polyarthrite avec subluxations articulaires et coup de vent cubital.

Stade IV : polyarthrite avec ankylose.

Ainsi les observations de notre série se répartissent de la façon suivante :

Stade I.....	8 cas	16 %
Stade II.....	22 cas	45 %
Stade III.....	14 cas	29 %
Stade IV.....	5 cas	10 %

30 cas, soit les 2/3, appartiennent donc aux stades I et II et n'ont par conséquent pas encore acquis les lésions irréversibles telles que désaxation ou ankylose. Ce sont les polyarthrites de moins de 5 ans qui concernent pour la plupart ces cas radiologiquement favorables :

- 21 polyarthrites de moins de 5 ans : 70 %
- 9 polyarthrites de plus de 5 ans : 30 %

Par contre les stades III et IV sont dans un rapport inverse des polyarthrites anciennes et il est remarquable de noter que toutes les polyarthrites au stade IV ont plus de 5 ans d'évolution.

D - Classe de la polyarthrite

Elle exprime le degré de l'incapacité fonctionnelle qui, selon STEINBROCKER, se divise en 4 classes :

Classe I : Sujet normal, apte à tout travail sans handicap ou à tous travaux ménagers.

Classe II : Restriction modérée, sujet capable d'assurer des travaux usuels avec ménagement, travail à mi-temps, self-care.

Classe III : Gêne marquée, nécessitant occasionnellement l'assistance d'une tierce personne.

Classe IV : Sujet grabataire, stade à éliminer comme le veut le protocole d'étude.

Dans la série des cas que nous avons étudiés, il est facile de constater que l'invalidité est plus sévère dans le lot des polyarthrites rhumatoïdes anciennes, c'est à dire évoluant depuis plus de 5 ans.

Cependant, les polyarthrites de moins de 5 ans payent aussi un lourd tribut puisqu'on compte, dans ce lot, 6 cas classés au degré III sur un total de 28 cas, soit 21,5 %.

Ancienneté	Stade évolutif de la P. R.				Classe Fonctionnelle de la P. R.		
	I	II	III	IV	I	II	III
6 mois-2 ans	5	8	3	0	1	12	3
2 ans à 5 ans	1	7	4	0	2	7	3
Plus de 5 ans	2	7	7	5	1	7	13

Répartition du stade et de la classe de la polyarthrite selon l'ancienneté

E - Degré inflammatoire biologique de la polyarthrite

La mesure de la vitesse de sédimentation globulaire dans la première heure permet de distinguer schématiquement les polyarthrites :

- peu inflammatoires : V. S. inférieure à 20 mm
- moyennement inflammatoires : V. S. entre 20 et 30 mm
- très inflammatoire : V. S. supérieure à 50 mm

La distribution de nos cas se fait ainsi selon le tableau suivant :

	VS < 20	VS > 20 et < 50	> 50
Nombre de cas et pourcentage	9 = 18 %	19 = 39 %	21 = 43 %
VS moyenne à la 1ère heure	13 (20 / 4)	30 (46 / 21)	78 (130 / 54)

La sédiométrie moyenne de ces 49 cas est de 45 mm à la première heure avec des chiffres extrêmes, soit normaux, soit très élevés, dont un cas avec 130 mm.

Quant à la sérologie rhumatismale, chez 37 malades où la réaction d'hémagglutination de Waaler-Rose a été faite au départ, nous avons relevé :

- 31 cas à sérologie positive, soit 84 %
- 6 cas à sérologie négative, soit 16 %.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

COMPOSITION DU GROUPE ETUDIE

Nombre de Malades.....	49
Sexe.....	40 Femmes..... 80 % 9 Hommes..... 20 %
Age Moyen.....	57 ans
Ancienneté de la Polyarthrite Rhumatismale.....	6 mois à 2 ans..... 16 (1an) 2 ans à 5 ans..... 12 (3ans) Plus de 5 ans..... 21 (12 ans)
Durée d'évolution moyenne.....	6 ans
Stade d'Evolution.....	I : 8 cas..... 16 % II : 22 cas..... 45 % III : 14 cas..... 29 % IV : 5 cas..... 10 %
Classe Fonctionnelle.....	I : 4 cas..... 8 % II : 26 cas..... 53 % III : 19 cas..... 39 %
Réaction d'Hemagglutination....	6..... - 31..... +
V. S. mm/1 h initiale.....	9..... V. S. $<$ 20 19..... 20 $\leq$ V.S. $\leq$ 50 21..... V.S. $>$ 50

ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES

La revue des antécédents des malades qui sont l'objet de notre enquête nous a révélé un passé pathologique parfois chargé.

Certaines affections antérieures ou coexistantes sont sans grande conséquence sur la conduite thérapeutique concernant la polyarthrite ; d'autres, au contraire, la limitent considérablement, notamment les antécédents gastriques (hématémèses, ulcère gastrique ayant nécessité une gastrectomie), la tuberculose, le diabète, etc...

De plus, ces antécédents doivent, nous le verrons, être pris en considération dans l'appréciation de la tolérance des dérivés quinoléiques antimalariques.

Remarquons enfin, dans cette série, l'absence d'ulcus gastrique connu ou patent lors du bilan initial et la notion d'une imprégnation antérieure importante par la Nivaquine chez un de nos malades étudiés atteint de paludisme.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

LISTE DES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES

DES MALADES ETUDIES

Affections		Nombre de cas
Cardio-vasculaires	Coronarite	1
	Tr. du rythme	2
Pulmonaires	Asthme	2
	Tuberculose Pulmonaire	4
	Pneumonie, Pleurésie	3
Rénales	Colique néphrétique	4
	(dont 1 avec insuffisance rénale)	
	Néphrectomie	1
Digestives	Dysentrie, entéro-colite	3
	Hématémèse	2
	Gastrectomie pour ulcère	3
	Ictère viral	4
	Colique hépatique	2
Nerveuses	Céphalées chroniques	1
Oculaires	Conjonctivite	1
	Choroïdite	1
	Irido-cyclite	1
	Cataracte	1
Diverses	Paludisme	1
	Urticaire après sérum A. T.	1
	Diabète sous corticothérapie	1

METHODE D'ETUDE

I - ANALYSE DE L'EVOLUTION SOUS ANTIMALARIQUES

L'état initial du malade a été apprécié par l'étude de différents éléments cliniques et biologiques, permettant d'en établir un bilan avant la mise en route de la thérapeutique antimalarique.

- Nous avons ainsi, au départ, évalué les signes cliniques
  * subjectifs : état général, asthénie, douleurs articulaires spontanées,
  * objectifs : fièvre, poids, signes inflammatoires et jeu articulaire.

- Du point de vue biologique, sont notés :
  * les chiffres donnés par la numération globulaire et la vitesse de sédimentation,
  * le taux de dilution des réactions sérologiques rhumatismales (Latex et Waaler-Rose).

Des bilans analogues successifs ont été dressés aux 3e, 6e, 12e mois, puis tous les ans, pour surveiller et objectiver la réponse à la thérapeutique considérée. Quant aux effets secondaires, ils ont été relevés dès leur apparition, ainsi que leur retentissement sur la conduite ultérieure du traitement.

II - MODALITE DE TRAITEMENT

A - LES ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE

Les trois antimalariques de synthèse, prescrits soit successivement, soit en association, sont, par ordre de fréquence :

- Le sulfate d'hydroxychloroquine ou PLAQUENIL,*
- La chloroquine ou NIVAQUINE,*
- Le gentisate de chloroquine ou QUINERCYL.*

La posologie utilisée est extrêmement variable. Cependant, elle ne dépasse pas une dose quotidienne de 400 mg pour la Nivaquine ou le Quinercyl, et de 800 mg pour le Plaquénil. Les doses usuelles sont, en règle, de :

- 300 mg par jour, pour la Nivaquine et le Quinercyl,
- 600 mg par jour, pour le Plaquénil,

et nous avons admis que 200 mg d'Hydroxychloroquine équivalent à 100 mg de chloroquine ou de son sel gentisique.

L'administration de ces médicaments est répartie en trois prises quotidiennes, per os, précédant les principaux repas, afin d'obtenir une meilleure tolérance digestive.

Dans la majorité des cas, l'antimalarique est prescrit à

dose constante pendant toute la durée du traitement. C'est seulement lors de difficultés (mauvaise tolérance du produit, résultat clinique insatisfaisant, etc...) qu'on ajuste la dose initiale, ou que l'on essaie un autre dérivé quinoléique.

B - LES MEDICAMENTS ASSOCIES PER OS

Hormis les antimalariques de synthèse, certains malades reçoivent, soit un traitement hormonal, soit de l'acide acétyl-salicylique ou dérivés.

1° L'aspirine, déjà employée dans certains cas, est généralement associée au cours du traitement antimalarique.

- Sa posologie varie de 0,50 g à 8 g par 24 heures, dans un cas. La dose quotidienne moyenne est de 2 g.
- En règle, les doses d'aspirine initialement administrées sont abaissées lorsque l'action des antimalariques se manifeste : l'aspirine, comme l'hormonothérapie, joue alors le rôle de traitement "starter".

2° Du point de vue de l'hormonothérapie, on distingue deux catégories de malades :

- ceux qui étaient soumis antérieurement à un traitement corticoïde, et pour lesquels une dégression ou une suppression de la thérapeutique hormonale est souhaitable,
  * soit, parce qu'ils présentent des signes d'imprégnation cortisonique importants,

* soit, parce que la corticoïdothérapie est injustifiée,
* ou qu'un accident majeur de cette médication interdise formellement sa poursuite.

- ceux qui, ne recevant pas de corticoïdes jusque-là, sont mis d'emblée à un traitement par antimalariques de synthèse et hormones associés, à l'occasion d'une poussée évolutive de la maladie nécessitant un soulagement rapide.

Nous avons étudié comment ont été réalisés la réduction ou le sevrage cortisonique.

Divers corticoïdes ont été utilisés et nous avons adopté, pour l'expression des résultats, une équivalence posologique telle qu'elle est proposée par G. BICKEL.

Cortisone.....	25 mg
Hydrocortisone.....	20 mg
Prednisone.....	5 mg
Prednisolone.....	5 mg
Triamcinolone.....	4 mg
Méthylprednisolone.....	4 mg
Paraméthasone.....	2 mg
Dexaméthasone.....	0,75 mg
Bétaméthasone.....	0,60 mg

Enfin, remarquons que dans 4 cas sur 49 malades étudiés,

l'antimalarique a été la seule thérapeutique administrée. Pour les autres cas, l'association médicamenteuse par voie générale se répartit de la façon suivante :

Nombre de malades traités.....	49	
par A. M. S. seul.....	4	8,2 %
par A. M. S. et Corticoïdes.....	4	8,2 %
par A. M. S. et Aspirine.....	17	34,6 %
par A. M. S. et Corticoïde-Aspirine....	24	49 %

C - LES INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES DE CORTICOIDES

L'acétate de prednisolone est le produit le plus fréquemment employé chez ces malades ; chez certains, c'est l'acétate de méthyl-prednisolone (Dépo-Médrol) qui a été utilisé.

Globalement, 17 cas sur 49 (34,6 %) ont reçu des injections intra-articulaires, à un moment ou à un autre au cours du traitement. Cependant, tous ces malades ont toujours eu les mêmes articulations infiltrées, et aucune injection locale n'a été pratiquée au-delà de 6 mois de traitement.

III - DUREE DE TRAITEMENT ET D'OBSERVATION DES MALADES ETUDIES

Les antimalariques ont généralement été poursuivis aussi longtemps que possible. Cependant, nous avons arrêté notre étude dès qu'un anti-inflammatoire autre que les corticoïdes est introduit dans le traitement en cours, qu'il s'agisse de sels de métaux lourds (or, cuivre), de dérivés iodés, de phényl-butazone, ou d'indométhacine.

Ainsi, 40 cas de cette série, soit 80 % ont été traités pendant 6 mois. Au bout d'un an, 25 cas seulement (50 %) ont pu être suivis selon le schéma prévu.

Les malades régulièrement suivis au-delà d'un an, certains mêmes jusqu'à 3 ans (4 cas), ne sont plus qu'au nombre de 11, soit 22,5 % de notre série initiale.

*

* *

CHAPITRE DEUXIEME

RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LES ANTIMALARIQUES

EFFICACITE DES ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE

A - RESULTATS GLOBAUX

1° Au bout de 6 mois de traitement, 40 cas sont analysables. En effet, l'observation n'a pu être poursuivie au-delà de 3 mois pour 9 malades : 4 ont été perdus de vue, 3 ont arrêté le traitement pour intolérance, 1 l'a interrompu de façon intempestive, enfin 1 autre a reçu au 4e mois des sels de cuivre et de la phényl-butazone, en complément du traitement par antimalariques dont l'effet était jugé insuffisant.

Nous avons apprécié les résultats obtenus au bout de 6 mois de traitement d'après les critères suivants :

Excellent résultat :

- rémission clinique du processus inflammatoire ;
- vitesse de sédimentation globulaire à la première heure normalisée ou diminuée au moins de la moitié de sa valeur initiale ;
- suppression de l'hormonothérapie associée, 1 à 2 comprimés d'aspirine par jour tolérés.

Bon résultat :

- diminution de la corticothérapie de la moitié de son taux initial,
- satisfaction de 3, au moins, des conditions suivantes :

a) Appréciation subjective nettement favorable du malade quant à la douleur articulaire spontanée.

b) Rémission des signes cliniques d'inflammation (tuméfaction, chaleur, épanchement synovial).

c) Amélioration de la capacité fonctionnelle du malade.

d) Diminution de la vitesse de sédimentation globulaire à la première heure de la moitié, au moins, de sa valeur initiale.

e) Réduction importante ou suppression de l'aspirine associée.

f) Suppression des injections intra-articulaires de corticoïdes.

Résultat discutable :

- amélioration clinique et biologique obtenue, mais au prix d'une augmentation de la dose de corticoïdes associés,
- satisfaction de 3 des conditions précédemment énoncées, mais poursuite de l'hormonothérapie à la même dose, pour les malades soumis aux corticoïdes ; pour les autres patients, réalisation de 2 conditions énoncées, et statu quo en ce qui concerne les autres paramètres étudiés.

Résultat nul :

- évolution défavorable cliniquement et biologiquement, même si le sevrage hormonal a pu être réalisé,
- moins de 2 conditions satisfaites, même si l'appréciation du malade est favorable.

Jugés sur ces critères, les effets du traitement au bout de six mois, chez 40 malades, sont ainsi répartis :

Résultats..... 40 malades		
Excellents.....	14	35 %
Bons.....	8	20 %
Discutables.....	5	12,5 %
Nuls.....	13	32,5 %

Le pourcentage d'améliorations importantes (réponses excellentes et bonnes) s'élève donc à 55 p. 100 au bout de 6 mois de traitement, en association ou non avec l'hormonothérapie, et en dehors de l'emploi de tout autre anti-inflammatoire. L'amélioration globale atteint 72,5 p. 100 pour cette série de 40 malades ; elle n'est plus que de 59 p. 100 pour l'ensemble des cas étudiés, si l'on admet que

les sujets perdus de vue, ou qui ont arrêté leur traitement de façon intempestive, n'ont pas tiré bénéfice de trois mois d'antimalariques.

2° A un an de traitement, il ne reste plus que 25 cas observés, soit 50 p. 100 des patients initialement mis à l'antimalarique.

Les résultats obtenus se répartissent comme suit :

Résultats..... 25 malades		
Excellents.....	12	48 %
Bons.....	6	24 %
Discutables.....	3	12 %
Nuls.....	4	16 %

Ainsi, 72 p. 100 des malades présentent, ici, une amélioration importante, et l'ensemble des malades améliorés atteint le taux de 84 p. 100.

L'étude comparative des résultats au 6e mois et à 1 an de traitement continu objective que :

- parmi les cas déjà considérés comme notablement améliorés

(résultats "Excellent" et "Bon"), aucun changement n'est intervenu, aucune aggravation n'est signalée ;

- les cas "Discutables", ou bien restent tels (1 cas), ou bien évoluent vers une amélioration (1 cas) ;

- enfin, sur 7 cas tenus pour des échecs à 6 mois de traitement antimalarique, 3 ont pu tirér avantage d'une persévérance dans cette thérapeutique.

3° Reste à envisager le devenir des 11 malades qui ont été suivis régulièrement au-delà d'un an.

Nous retrouvons, pour ce lot restreint, la même proportion d'améliorations et de résultats nuls que précédemment (respectivement 82 % et 18 %).

Remarquons cependant, que si des améliorations tardives ont été constatées dans 2 cas, une aggravation survient chez un malade classé, depuis le 6e mois, dans la catégorie des résultats "Excellents", et traité continuellement pendant près de 3 ans, (30)

Le traitement antimalarique n'a pas pu, dans ce cas, empêcher l'apparition de cette poussée évolutive, non jugulée, malgré l'augmentation de la dose quotidienne d'antipaludéens et d'antalgiques, et pour laquelle on a dû recourir aux corticoïdes.

La plupart des malades traités plusieurs années jouissent d'une régression confortable et des douleurs, et des signes inflamma-

toires, et ont retrouvé une capacité fonctionnelle satisfaisante.

Le traitement ne comporte plus, en général, que :

- l'antimalarique de choix, administré aux doses les plus usuelles, ou même inférieures,
- et les salicylés.

L'hormonothérapie a généralement été abandonnée, ou réduite à des doses minimes par rapport à la posologie initialement employée.

B - RESULTATS ANALYTIQUES

1° Effets sur les signes inflammatoires articulaires

Ils se traduisent, d'abord, par la diminution des douleurs dues à l'inflammation articulaire. La régression de la douleur, malgré son caractère subjectif, a une valeur pratique considérable car elle témoigne du tout premier effet thérapeutique ressenti par le malade ; d'où, l'intérêt de la détermination du "temps de latence", intervalle libre entre le début du traitement et le moment où son effet sur la douleur devient tangible.

Le temps de latence moyen se situe autour de 35 jours, pour une posologie quotidienne de 300 ± 100 mg pour la chloroquine et son sel gentisique, et de 600 ± 200 mg pour l'hydroxychloroquine. Les

délais extrêmes vont de 15 jours jusqu'à 3 mois, quand l'antipaludéen est utilisé seul.

A ce propos, il est intéressant de noter que l'association hormonale raccourcit le temps de latence de façon très nette par rapport à la quinoléinothérapie seule. La comparaison de 2 lots de 16 malades chacun, pour lesquels le temps de latence a pu être évalué, objective une différence de 12 jours de la valeur moyenne.

	Temps de latence
Antimalarique seul.....	36 jours
Antimalarique et hormone....	24 jours

Le début de la régression des signes inflammatoires objectifs n'a pu être apprécié en ce qui concerne la douleur provoquée : en effet l'étude de la pression supportée à l'algésimètre de Hardy n'a pas été faite dans la plupart des cas étudiés.

Par contre, la sédation des signes loco-régionaux a été obtenue avant 3 mois dans 70 p. 100 des cas ; pour 47 p. 100 des malades, les signes inflammatoires ont alors complètement disparu.

2° Effets sur la capacité fonctionnelle

La comparaison des bilans initial et à 6 mois de traitement s'inscrit dans le tableau suivant :

Classe Fonctionnelle	Nombre de cas			
	Avant Traitement		Après Traitement	
I	4	10 %	18	45 %
II	21	52,5 %	15	37,5 %
III	15	37,5 %	7	17,5 %

L'amélioration fonctionnelle apparaît ainsi de manière très évidente : les classes III et II perdent chacune, respectivement, la moitié et le tiers de leur effectif initial, au profit de la classe I qui, au contraire, quadruple le sien.

Après un an de traitement, la classe III a pratiquement disparu. Certains sujets ont évidemment été perdus de vue, la plupart des autres ont obtenu, par la continuité du traitement, une augmentation de leur capacité fonctionnelle.

3° Effets sur les signes biologiques

La moyenne de la vitesse de sédimentation globulaire à la 1ère heure, pour 40 malades observés, baisse, après 6 mois de traitement, de 44 à 25 mm, et n'est plus qu'à 58 p. 100 de sa valeur initiale.

D'autre part, si l'on classe initialement les polyarthrites selon leur degré inflammatoire, on obtient, après traitement, la répartition suivante :

V. S. à la 1ère heure		Avant Traitement	Après Traitement
20 <	V.S. < 20	11 mm	19 mm
	V.S. < 50	25 "	25 "
	V.S. > 50	74 "	29 "

Il en ressort que ce sont les polyarthrites très inflammatoires qui bénéficient le plus de l'action des antimalariques ; les autres polyarthrites ne subissent pas de modification démonstrative de la vitesse de sédimentation globulaire.

Au sujet de la sérologie rhumatismale, aucune conclusion ne

peut être tiré de notre étude. Les examens ne sont pas effectués périodiquement de façon systématique. On peut simplement noter :

- 1 cas de négativation effective de la réaction de Waaler-Rose après un an de traitement (le test au Latex donnait une réponse correspondant à un écart d'un tube seulement). Malheureusement, le contrôle n'a pas été fait car la malade est décédée peu après. (4)

- 3 cas de régression évidente du taux de positivité de la réaction du latex, les uns après trois mois, l'autre au bout de deux ans de traitement.

C - INFLUENCE DE CERTAINS PARAMETRES SUR LES RESULTATS

1° Sexe et Age :

Sur le lot de 40 malades traités pendant dix mois, on ne trouve pas de différence notte d'efficacité de la médication en fonction du sexe :

	7 hommes		33 femmes	
Résultats favorables	4	57 %	23	69 %
Résultats nuls	3	43 %	10	31 %

L'incidence de l'âge ne peut pas être étudiée car l'étalement est trop étroit : la grande majorité de nos malades a entre 50 et 70 ans.

2° Ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde

Elle semble avoir plus d'influence sur l'efficacité du traitement. En effet, au bout de six mois d'antimalariques, la proportion d'améliorations est de :

- 78 p. 100 pour les P. R. récentes, ayant de 6 mois à 2 ans d'évolution.
- 59 p. 100 pour les P. R. anciennes, ayant plus de deux ans d'évolution.

Cependant, après un an de traitement, le taux d'améliorations augmente peu (80 %) pour le groupe des polyarthrites récentes, et s'accroit d'avantage pour les polyarthrites anciennes, atteignant (78 %).

Il semble donc que les polyarthrites anciennes réagissent presque autant au traitement que les récentes ; toutefois les résultats sont obtenus plus tardivement, grâce à un traitement prolongé au-delà de six mois.

3° Stade d'évolution de la maladie

Si l'on considère les polyarthrites selon leur stade évolutif, tel qu'il est défini par l'A. R. A., on trouve une répartition inégale, dans les différentes classes, des résultats obtenus après 6 mois de traitement par les antimalariques.

- Pour les classes moyennement évoluées, II et III, on observe des résultats favorables dans la moitié des cas environ.
- Au contraire, on note une grande différence entre la classe I (83 % de succès) et la classe IV (25 % seulement).

Il semble donc qu'on puisse tirer profit de ce traitement surtout dans les polyarthrites peu évoluées ; les formes très avancées étant beaucoup moins sensibles à la thérapeutique quinoléique.

*

* *

MEDICATIONS ASSOCIEES

A - L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

L'acide acétylsalicylique est utilisé, dans notre enquête, à titre d'antalgique de base, à la dose quotidienne de 1 à 3 g. C'est ainsi que 42 malades ont reçu de l'aspirine 18 fois en complément de la seule quinoléinothérapie, ailleurs, en plus de l'association antimalarique-corticoïde.

Dans les circonstances où l'acide acétylsalicylique est employé comme seul complément des antipaludéens de synthèse, nous avons constaté que :

- la prise quotidienne de 2 g d'aspirine, associée, pendant toute la durée du traitement, à l'antimalarique prescrit à dose usuelle, suffisait à équilibrer le malade tant sur le plan clinique que biologique ;

- 6 malades ont pu réduire leur prise d'aspirine. L'un d'eux, qui en absorbait auparavant 8 g par jour, a pu se contenter de 3 g après trois mois d'antimalarique. Cinq malades ont pu même, par la suite, s'en passer totalement.

- la reprise ou l'augmentation de la posologie quotidienne ont été nécessaire passagèrement, dans deux cas. Elles ont alors permis de surmonter un épisode inflammatoire et de redonner au malade l'équilibre antérieurement acquis.

Enfin, un cas nous a fourni l'exemple particulièrement démonstratif que l'aspirine "à la demande" pouvait aider à réaliser dans de bonnes conditions l'arrêt de la quinoléinothérapie.

B - L'HORMONOTHERAPIE

1° - Par voie générale

L'association des stéroïdes aux antimalariques a été utilisée chez 31 malades sur notre série de 49, soit 63 p. 100 environ. Cette hormonothérapie pose deux problèmes contradictoires :

a) D'une part, celui de l'utilisation de son effet anti-inflammatoire immédiat pour combler le vide de la période de latence des antimalariques, lorsque l'état du malade exige le soulagement rapide d'une poussée arthritique. Sur 6 malades, ayant été l'objet de ce type de traitement, les résultats se répartissent ainsi :

* Dans 1 cas, succès complet dans la régression puis l'arrêt des corticoïdes au 11e mois, sans reprise inflammatoire : l'antimalarique reste alors administré seul (46).

* La régression a été réalisée partiellement dans 2 cas (31 et 33). Ces malades ont, malheureusement, été perdus de vue après un traitement de six mois, et alors que la "dose-seuil" de corticoïdes ne semblait pas encore atteinte.
* Pour deux patients, la dose hormonale quotidienne a dû être maintenue, voire même augmentée (5 et 26).
* Enfin, dans un cas (9) la malade a rapidement abandonné les antipaludéens en raison de troubles digestifs : il est impossible d'étudier la suppression de la thérapeutique hormonale.

b) D'autre part, se pose le problème du sevrage hormonal à l'aide de dérivés quinoléiques, dans deux circonstances :

* lorsque la nécessité s'en impose impérieusement en raison d'accidents majeurs d'une corticothérapie abusive : hémorragies digestives, perforation d'ulcère gastro-duodénal, ostéonécrose aseptique de la hanche. Le sevrage, dans ce cas, a toujours été rapide voire même brutal.
* lorsque l'imprégnation corticoïde est trop importante, attestée par plusieurs signes : "moon-face", chute des cheveux, vergétures, etc... et expose les malades au risque de fracture-tassement vertébrale, de myopathie cortisonique, de diabète, etc... Dans ce cas, le sevrage est réalisé de façon plus progressive, plus harmonieuse.

Dans la première éventualité, nous avons observé 5 cas de sevrage : malgré un certain nombre d'insatisfactions immédiates, d'ailleurs réduites ensuite par la prolongation du traitement anti-malarique, ils se sont finalement soldés par un succès.

N° de cas	Dose / j. Horm. init.	Modifications du Traitement	Etat clinique et biologique
21	6 mg	Changement d'A. M. S. (Quin. à Niva.) Aspir. à la demande.	Reprise des douleurs Persistance de signes inflam. clin. et biolo.
4	2,5 mg	Niva. passe de 400 à 800 mg. Aspir. augmente d'1 à 2,5 g - 1 inject. locale de corticoïdes	Etat satisfaisant
3	ACTH-Reta 40 U / Sem.	Pas de modification	Etat satisfaisant
17	20 mg	Plaq. 800 mg - Aspir. 2 à 3 g - 8 injections locales de corticoïdes	Douleurs et V. S. augmentent - Etat inflammatoire satisfais
28	10 mg	Aspirine 3 g	Etat satisfaisant

Dans l'ensemble les désagréments cliniques et les aggravations

biologiques, la nécessité d'augmenter les posologies d'antimalarique et d'aspirine, le recours aux injections locales de corticoïdes, semblent donc proportionnels à la dose hormonale antérieure supprimée.

En ce qui concerne les essais de sevrage pour "imprégnation cortisonique", les résultats sont nettement moins bons. Nous avons admis qu'il y a échec quand les doses de stéroïdes quotidiennes restent inchangées après 3 mois d'essai des antimalariques, et nous avons classé les résultats en trois catégories : sevrage réussi, sevrage incomplet et échec.

Sur 20 cas étudiés, la réduction de posologie hormonale n'est significative que dans 11 cas, soit un peu plus de 50 p. 100.

- Nous comptons seulement 3 sevrages complets, soit 15 % des tentatives de sevrage :
  * deux ont été réalisés en une ou deux semaines à partir de doses hormonales de 7,5 et 15 mg / j.,et ont été suivis d'un rebond ;
  * le troisième, pour une hormonothérapie initiale de 5 mg / j., a été effectué en 3 mois et a donné un excellent résultat : aucun phénomène de rebond clinique ou biologique n'a été observé.

- Dans les 8 cas où la dégression est incomplète, la "dose seuil" moyenne reste élevée : 6 mg / j. avec des chiffres extrêmes de 1 à 8 mg / j. Ce seuil est atteint après un délai très variable, allant d'un mois à plusieurs

années et dépendant de multiples facteurs difficilement analysables. Il semble toutefois qu'on puisse dégager 2 faits :

* l'un, qu'on rencontre le plus souvent au cours de ces tentatives de sevrage une petite reprise, soit de la douleur, soit des signes inflammatoires, signant l'approche de la dose-seuil.
* l'autre, que les injections intra-articulaires de corticoïdes et l'emploi des antalgiques, aspirine notamment, permettent d'atteindre cette dose-seuil dans des conditions plus confortables pour le malade.

- Quant aux échecs, ils sont nombreux, près de 50 p. 100 des tentatives de sevrage cortisonique. L'explication semble pouvoir être fournie par le rôle de la dose quotidienne initiale.
    * Pour les doses initiales inférieures à 8 mg / j. (4 cas), l'échec apparaît inévitable comme si déjà on avait atteint la dose-seuil ; ce qui paraît séduisant si nous comparons avec le seuil obtenu dans le groupe de sevrages incomplets.
    * Pour les doses initiales supérieures à 8 mg / j. (5 cas), il s'agit là probablement de vrais échecs, d'inefficacité de l'antimalarique.

2° Injections intra-articulaires de corticoïdes

Le tiers des malades de notre série (16 malades) a, à un

moment ou à un autre du traitement par antimalariques, reçu des corticoïdes en injections intra-articulaires.

Dans l'ensemble, elles ont été prescrites suivant 3 catégories de circonstances, et visaient les buts différents :

- soit de combler la pénible période de latence des antimalariques,

- ou bien d'aider au sevrage de la corticothérapie par voie générale,

- ou bien encore, de nettoyer un état inflammatoire résiduel au niveau de certaines articulations moins sensibles que les autres à la quinoléinothérapie.

Elles ont apporté, dans tous les cas, une amélioration de l'état algique et de la fonction articulaire.

Signalons enfin l'absence, dans notre série, d'accidents septiques secondaires aux infiltrations locales de corticoïdes.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

T O L E R A N C E

Parmi les malades étudiés, nous avons constaté des inégalités de durée de traitement :

- Certains sujets, perdus de vue assez tôt, n'ont fait l'objet que d'un seul bilan à 3 mois.

- Pour d'autres, l'étude n'a pu être poursuivie lorsque d'autres médications anti-inflammatoires étaient adjointes à la thérapeutique hormonale et antimalarique.

Dans l'ensemble, nous avons relevé des manifestations d'intolérance chez 19 malades sur 49. Certains malades ont présenté, alternativement ou au même moment, plusieurs effets secondaires.

Ainsi, on a trouvé :

- Des troubles digestifs chez 14 malades.

* anorexie..... 7 fois
* nausées, vomissements..... 7 fois
* gastralgies..... 7 fois
* diarrhée, constipation..... 3 fois

- Des troubles oculaires chez 8 malades.

* subjectifs : diplopie ou amblyopie..... 6 fois
* objectifs : découverte de dépôts cornéens à l'examen ophtalmologique..... 3 fois

- Des troubles cutanés chez 4 malades.

* chute des cheveux..... 3 fois
* prurit..... 1 fois

- Des troubles nerveux.

* 1 seul malade s'est plaint de tremblement des extrémités.

Des signes d'intolérance sont apparus chez 38 % des sujets de notre série. La fréquence respective est de 30 % pour les manifestations digestives, 14 % pour les troubles oculaires et 8 % pour les incidents cutanés. Un accident d'ordre nerveux fait exception à notre enquête.

La majorité des troubles constatés sont survenus dans les premiers mois du traitement antimalarique.

- Les troubles digestifs apparaissent en moyenne vers le 2e mois ; les délais extrêmes vont de quelques jours à cinq mois.
- C'est dans les trois premiers mois aussi que se manifestent les troubles oculaires subjectifs, parfois très passagers.

Chez un seul des malades se plaignant de diplopie ou de baisse de l'acuité visuelle, l'examen ophtalmologique a découvert des dépôts cornéens secondaires au traitement. Chez deux autres malades, c'est l'examen ophtalmologique systématique, sur la notion d'un traitement antimalarique prolongé, qui a permis de découvrir des dépôts cornéens, en absence de toute manifestation subjective. Ainsi, nous paraît-il impossible de préciser si, d'une façon générale, on peut tenir pour plus précoces les signes subjectifs ou ceux constatés à l'examen ophtalmologique.

- Quant aux manifestations cutanées d'intolérance, elles sont signalées au 3e et au 6e mois de traitement.

*

* *

Devant la constatation d'intolérance aux anti-paludéens de synthèse, deux attitudes thérapeutiques ont été prises :

a) Arrêt du Traitement

Sur 49 observations considérées, 7 fois le traitement a été

interrompu pour intolérance, soit une fréquence de 14 % environ. Ces arrêts ont été décidés, pour la plupart, avant 6 mois de traitement, devant la constatation de troubles de nature diverse, parfois en raison de la multiplicité des "side-effects" ressentis par le patient. Nous en reproduisons les circonstances ci-dessous :

N° de cas	Nature des side-effects observés	Modifications dans le traitement	Date d'arrêt du traitement
21	Opacités cornéennes découvertes à l'examen ophtalmologique	-	13 mois
31	Gastralgies	-	3 mois
13	Anorexie- Chute des cheveux	Administration voie rectale	7 mois
45	(Baisse d'acuité visuelle)Nausée et anorexie (Chute des cheveux	Réduction posologique	6 mois
	Diarrhée	-	
9	Troubles digestifs Chute des cheveux	Réduction posologique -	6 mois
47	Troubles digestifs	-	5 mois
36	Prurit	-	3 mois

Ainsi, pour 4 malades, l'interruption du traitement a été décidée dès la constatation d'un effet secondaire ; pour les 3 autres, la thérapeutique antimalarique a été seulement arrêtée devant la pluralité des incidents d'intolérance, et après modification de la posologie ou de la voie d'administration, non couronnée de succès.

b) Poursuite du traitement

Chez 13 autres patients "intolérants", on a pu poursuivre le traitement

- 4 fois, au prix d'une diminution de dose de l'antipaludéen prescrit,

- 4 fois aussi, grâce au passage à un dérivé voisin,

- 4 fois, sans modification du traitement envisagé, l'intensité des troubles étant supportable.

- Quant au 13e malade, il a été perdu de vue après le 3e mois.

Tous les troubles constatés, pour gênants qu'ils aient été, n'en demeurent pas moins bénins puisque, chaque fois que leur évolution a été suivie, on a pu observer leur régression, au cours même du traitement, ou dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt.

Remarquons, enfin :

- l'absence, dans cette série, d'ulcère gastrique et de lésions rétiniennes, observés par certains auteurs ;

- l'évolution bénigne des signes oculaires objectifs qui ont été suivis par l'examen ophtalmologique régulier dans un cas : ils diminuent en intensité pour ne laisser que des séquelles minimes, sans retentissement sur la vision.

Enfin, l'étude du point de vue quantitatif et qualitatif de l'incidence de la drogue utilisée, montre que :

- d'une part, 5 malades sur 19 ayant présenté des manifestations d'intolérance, recevaient :
  * les uns, des doses de 500 à 600 mg / j. de Nivaquine.
  * les autres, 800 mg / j. de Plaquénil.

- d'autre part, les trois dérivés quinoléiques prescrits, l'ont été avec la fréquence suivante :
  * un seul antimalarique..... 36 cas
    Plaquénil..... 24
    Nivaquine..... 11
    Quinercyl..... 1
  * deux ou trois produits alternativement..... 13 cas

Si nous relevons, pour les malades ayant présenté des signes d'intolérance, le produit utilisé soit exclusivement, soit de façon prédominante, nous trouvons :

Nivaquine..... 11 cas
Plaquénil..... 6 cas
Quinercyl..... 2 cas

La comparaison, pour chaque produit, de sa fréquence d'utilisation et de la fréquence des réactions d'intolérance qu'il suscite, permet de voir que l'hydroxychloroquine est nettement mieux supportée que la chloroquine. Quant au gentisate de chloroquine, on ne peut donner d'appréciation sur une observation trop limitée de son emploi.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

CHAPITRE TROISIEME

C O M M E N T A I R E S

EFFICACITE

Dans l'ensemble, les antipaludéens de synthèse exercent une action favorable sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Après un an de traitement continu, l'amélioration est évaluée à 84 p. 100 des malades de notre série. La poursuite du traitement pendant 1 ou 2 ans ne modifie pas le pourcentage des résultats acquis. Il semble alors que l'action des anti-malariques joue un rôle dans la prévention des poussées évolutives de la polyarthrite. Cependant, deux réserves peuvent être formulées d'emblée :

- D'une part, si les produits utilisés sont en majeure partie responsables des améliorations observées, reste à faire la part des facteurs favorisants tels le repos physique et psychique, la masso-kinésithérapie associée, les conditions psychologiques, qui, pour être secondaires, n'en sont pas moins de précieux moyens adjuvants.

- D'autre part, étant donné le génie capricieux de la maladie, la question est de savoir si la période d'accalmie de 6 mois, un an, voire plusieurs années suivant une poussée, et liée, comme on le prétend, à une action prophylactique des anti-malariques, l'est effectivement, ou si elle n'est qu'une coïncidence avec la phase quiescente spontanée entre deux poussées évolutives de la maladie.

Il semble qu'aucune réponse ne puisse être faite actuellement à cette question, tant que l'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde nous échappe et que le traitement curatif reste à découvrir. Toutefois, nous pouvons noter le caractère limité de cette action prophylactique en signalant un cas d'aggravation spectaculaire, survenu au bout de trois ans, chez une malade soumise à un traitement continu et grâce auquel, jusque-là, son état paraissait parfait (30).

Que représente notre pourcentage d'amélioration ? La revue de la littérature vient, dès le premier abord, confirmer les chiffres énoncés. En effet, la plupart des auteurs ont obtenu des résultats extrêmement satisfaisants, et font état de pourcentages d'amélioration de 60 à 80 p. 100 et même plus selon les séries (voir tableau). Dans sa thèse (1963), C. PICOT a même trouvé 90 p. 100 d'améliorations sur un lot de 109 malades traités pendant un an en moyenne.

Cependant, cet optimisme n'est pas partagé par tous.

- Ainsi, LOGAN, SMITH et KRUGER, dans une enquête coopérative publiée au Congrès de Rome 1961, concluaient à l'absence de résultats significatifs. Il est à remarquer, toutefois, que cette enquête ne portait que sur 24 malades suivant un traitement ambulatoire, et dont 13 recevaient de l'hydroxychloroquine, et 11 un placebo.

- Les études de LA TONA et NORCROSS (1959) et de KERUZORE, DELBARRE et COSTE (1960) ne mentionnaient qu'une amélioration de 30 p. 100 environ des malades mis aux antimalariques.

POURCENTAGE D'AMELIORATIONS ET POURCENTAGE D'AMELIORATIONS IMPORTANTES

DANS DIVERSES SERIES DE POLYARTHRITES CHRONIQUES RHUMATISMALES

TRAITEES PAR LA CHLOROQUINE

(in A. RYCKEWAERT, M. F. KAHN et N. DEBEYRE - 42 -)

Auteurs	Nombre de malades	Durée du Traitement	Pourcentage améliorations	Pourcentage améliorations importantes
HAYDU	28	6 mois	75 %	
LACAPERE et Collab.	46	1 à 3 mois	66 %	
FORESTIER et CERTONCINY	14	1 à 6 mois	50 %	
RINCHART	25		64 %	
DUCHANGE	45		40 %	
FREEDMAN	20	Jusqu'à 2 ans	92 %	86 %
BAGNALL	108	8 mois à 2 ans	82 %	71 % **
FULD et HORWICH	39	3 mois à 4 ans	80 %	30 %
CRAMER *	123	6 à 10 mois	88 %	76 % **
SCHERBEL et Collab.	49	1 à 3 ans	84 %	56 % **
YOUNG	50	18 mois à 3 ans	92 %	88 %
KUIPERS	40	6 mois	77 %	27 %
LA TONA et NORCROSS	153	6 à 8 mois	31 %	24 %
KERUZORE, COSTE et DELBARRE	89	5 mois à 3 ans	28 %	20 %
FREEDMAN et STEINBERG	42	1 an	80 %	

* Chloroquine et Hydroxychloroquine.
** Degré de réponse I ou II dans la classification de l'ARA.

- Dans un autre bilan, portant sur 202 malades de la Clinique de Rhumatologie de Paris (Hôpital COCHIN), DELBARRE, CAYLA et COSTE évaluaient la possibilité "grosso-modo, à une chance sur deux d'améliorer une P. C. E. par les antimalariques".

Cette divergence d'opinion devient plus importante encore si l'on n'envisage que les améliorations certaines, ce qui paraît un point de vue plus favorable à une juste appréciation des résultats. En effet, les cas discutables tiennent souvent à des données subjectives, dépendant non seulement de l'impression des malades mais aussi des convictions de l'observateur.

Ainsi, à ne considérer que les résultats des auteurs se rapportant aux critères d'évaluation proposés par l'A. R. A., nous trouvons, en ce qui concerne le pourcentage des améliorations notables (degré I ou II) :

Auteurs	Pourcentage d'améliorations notables
CRAMER.....	76 %
YOUNG.....	88 %
BAGNALL.....	71 %
PICOT.....	56 %
LA TONA et NORCROSS.....	24 %
SCHERBER et Collaborateurs.....	56 %
KERUZORE, DELBARRE.....	20 %
Notre série.....	73 %

Cette disparité des résultats semble difficile à expliquer et elle a fait poser le problème de l'effet placebo.

- L'expérience de FREEDMAN et STEINBERG a montré, par "double-blind test", 80 p. 100 d'améliorations chez les malades traités, contre 30 p. 100 chez ceux soumis à un placebo.

- MAINLAND et SUTCLIFFE, utilisant aussi la méthode "double-blind", confirmaient le pourcentage d'améliorations de 35 p. 100 dans le groupe recevant le placebo.

Ainsi, dans la série étudiée, où les résultats favorables concernent 84 % des malades observés après un an de traitement, on peut, compte-tenu d'un effet psychologique probable, estimer à 60 p. 100 au moins l'efficacité réelle des antimalariques.

D'une manière générale, la répartition des malades en fonction de facteurs tels que le sexe ou l'âge, l'ancienneté et le stade d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, semble n'intervenir que discrètement dans le déterminisme du résultat obtenu.

Nous avons vu, en effet, peu de différence, dans notre série, dans la réponse à la thérapeutique étudiée qu'il s'agisse de malades d'âge ou de sexe différent.

L'ancienneté de l'affection n'apporte pas non plus de disparité, si l'on considère les résultats après un an de quinoléinothérapie continue.

Aussi, c'est davantage la durée d'application du traitement qui entraîne des divergences dans l'appréciation de l'efficacité des antimalariques de synthèse. Un traitement trop court, non seulement ne permet pas d'obtenir l'amélioration des maladies rhumatoïdes anciennes, mais encore comporte le préjudice du temps de latence et des "side-effects" précoces ; nous reviendrons plus loin sur ce point. Par contre, un traitement prolongé, de 6 mois au moins, amène la disparition des phénomènes inflammatoires locaux et améliore franchement la capacité fonctionnelle des malades.

Enfin, réserves faites de l'influence du traitement hormonal associé et du repos apporté au malade par son hospitalisation, les antipaludéens de synthèse exercent une action favorable sur la vitesse de sédimentation globulaire.

Si KERUZORE, COSTE et DELBARRE ont pu rapporter une diminution statistique beaucoup moins évidente de la vitesse de sédimentation globulaire :

- de 36 à 30 mm à la première heure pour la Nivaquine,
- de 32 à 26 mm à la première heure pour le Plaquénil,

il semble, toutefois, que l'enquête ait porté sur une durée de traitement trop courte (3 mois) par rapport à la lenteur de la réponse sédiométrique : c'est, du moins, ce qui se dégage de notre étude.

D'autre part, selon PICOT, "l'importance de l'inflammation initiale ne permet pas de préjuger de la réponse thérapeutique".

KERUZORE, COSTE et DELBARRE ont, au contraire, souligné :

- que l'indication majeure des antimalariques se trouve pour les polyarthrites moyennement inflammatoires, avec un chiffre sédiométrique compris entre 20 et 50 mm à la première heure.

- que les polyarthrites très inflammatoires, ayant une sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure, ont peu de chance d'être améliorées.

Nous ne retrouvons pas ces notions, et il nous est apparu que, dans l'ensemble, la réponse à la thérapeutique est d'autant meilleure que l'évolutivité de la polyarthrite est plus grande. Ce sont des polyarthrites à vitesse de sédimentation très accélérée qui réagissent le mieux à la thérapeutique envisagée. Cette divergence s'explique peut-être par le fait que nos polyarthrites très inflammatoires ont, le plus souvent, une corticothérapie importante associée.

Quant à la négativation de la sérologie rhumatismale, nous n'avons pu en déceler qu'un seul cas (N° 4), d'ailleurs malheureusement non vérifié par la suite en raison du décès du malade. LOUYOT n'en trouve aucun sur une série comportant 100 observations.

Quelle est la signification de cette négativation ? P. du PASQUIER, DAVID-CHAUSSE et KERVELLA attribuent la négativation des réactions de Waaler-Rose à la disparition dans le sang du facteur rhumatoïde, analogue à celle qu'on observe pour le facteur de Haserick, au cours du traitement du lupus systémique, et qui signerait l'extinction ou l'arrêt du processus rhumatoïde. Ils imputent la rareté des

négativations au caractère aléatoire même du traitement de la polyarthrite chronique évolutive.

Cette interprétation nous rapproche de la frontière des connectivites et il serait tentant d'y voir une possibilité de polyarthrite "atypique", une sorte d'"overlap" à la fois clinique et biologique ; car, fait troublant, cette malade présente aussi un syndrôme de Sjögren. Sa mise en évidence présenterait une importance considérable dans la compréhension et du facteur et de la maladie rhumatoïde elle-même. De telles considérations, d'une grande portée diagnostique et thérapeutique, méritent une étude particulière mais qui dépasse le cadre de notre propos.

*

* *

MEDICATIONS ASSOCIEES

L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE, employé dans 7 cas avec l'antimalarique, a pu procurer une stabilisation satisfaisante du processus inflammatoire avec amélioration sur le plan de l'état général. Cette

synergie thérapeutique a été notée également par J. BROUILLET dans son Mémoire de C. E. S. de Rhumatologie de 1963.

Cette synergie confère à l'acide acétylsalicylique bien d'autres avantages, justifiant son emploi comme thérapeutique de base.

- Les antimalariques trouvent ainsi en l'aspirine un excellent allié qui fournit, dans bien des cas, l'action antalgique nécessaire, permettant aux malades de surmonter avec confiance la période de latence souvent longue et pénible.

- Dans d'autres cas, l'aspirine facilite la poursuite de l'antimalariathérapie au long cours en jugulant les menaces de reprises inflammatoires, par une simple augmentation de dose sans inconvénient notable. Toutefois, une poussée évolutive confirmée ne peut être résolue par l'adjonction des seuls salicylés, mais exige, en règle, la mise en oeuvre de moyens thérapeutiques plus puissants.

- Enfin, et nous le verrons, dans les cas où une réduction posologique est rendue nécessaire par l'apparition d'incidents d'intolérance, l'aspirine peut prendre une part active dans l'équilibration du malade.

L'HORMONOTHERAPIE pose des problèmes bien plus intéressants.

a) - L'emploi des corticoïdes comme traitement "starter" de la thérapeutique antimalarique présente un intérêt indéniable, soulageant

remarquablement le malade pendant la durée d'inefficacité apparente des dérivés quinoléiques, et raccourcissant la période de latence.

Cependant, leur utilisation, même en association aux anti-paludéens, donc à des doses plus faibles, entraîne souvent un certain degré de dépendance dont il est parfois difficile de se défaire. En effet :

- Deux sur six malades ainsi traités présentèrent rapidement ce phénomène de cortico-dépendance pour des doses de stéroïdes initiales de 15 mg / j.

- La suppression totale de la corticothérapie d'adjonction est réalisée avec succès seulement chez une malade qui n'a reçu qu'une dose de 1 mg / j.

Il semble donc que plus la dose initiale de stéroïdes est importante, plus grand est le risque de cortico-dépendance.

Ainsi, l'hormonothérapie "starter" n'est concevable avec sécurité que lorsqu'elle peut être limitée à des doses modérées, puisque la réduction n'en pourra être commencée qu'à l'apparition de l'effet, toujours retardé, des antimalariques.

A cette condition la corticoïdothérapie, grâce à son action rapide et brillante, peut rendre un grand service. Si sa posologie doit être initialement élevée, mieux vaut alors renoncer à l'association hormone-antimalarique, et s'adresser à un autre anti-inflammatoire.

b) - Ceci nous amène à envisager les difficultés du problème de sevrage de l'hormonothérapie au long cours.

Le sevrage, lorsqu'il est imposé d'urgence, par les accidents majeurs d'une corticoïdothérapie de longue durée, s'avère toujours possible au prix d'un rebond plus ou moins jugulé par une posologie élevée d'antimalarique, d'aspirine, et même par le recours aux injections intra-articulaires de corticoïdes. Passé ce cap, tous les résultats observés sont excellents, à 6 mois de recul. Cependant, il faut remarquer qu'il s'agit uniquement de "bons" cas : ceux où l'adjonction d'un autre anti-inflammatoire a été nécessaire, ou pour lesquels l'arrêt du traitement est survenu avant 3 mois d'antimalarique continu, ont été éliminés de notre étude.

Le sevrage d'une hormonothérapie abusive avec stigmates d'imprégnation stéroïdienne est paradoxalement plus difficile, bien que réalisé plus progressivement.

- Le sevrage complet est rare (15 %) et s'accompagne, lui aussi, d'un rebond d'autant plus important que la dégression hormonale est plus rapide et que la posologie quotidienne initiale est plus importante.

- Le sevrage incomplet, par contre, est plus fréquent (40 %), mais la dose-seuil demeure encore élevée : 6 mg / j.

- Les échecs atteignent presque un essai sur deux.

Au total, il ne semble pas qu'on puisse adhérer à l'opinion optimiste de DAVID-CHAUSSE et PICOT, selon laquelle "après un temps de latence moyen de 3 mois, on obtient soit le sevrage complet, soit la réduction des doses de corticoïdes à 2,5 mg / j." D'où vient une telle différence ? Elle semble s'expliquer par plusieurs raisons :

1° - Les conditions mêmes de l'expérimentation : étudiant le sevrage, DAVID-CHAUSSE et PICOT ne retiennent que les cas favorables, "l'échec du sevrage entraîne ipso-facto l'arrêt de la tentative."

2° - De par notre protocole d'étude même, nous avons éliminé, non seulement les cas où l'antimalarique est arrêté avant le 3e mois, mais aussi ceux où un autre anti-inflammatoire est introduit pour seconder les anti-paludéens dans la tentative de sevrage hormonal .

3° - Les échecs constatés dans notre série sont, pour la moitié, explicables par le fait que la dose hormonale de départ serait déjà voisine de la dose-seuil moyenne évaluée pour les sevrages incomplets. Le lot des échecs se trouve ainsi "gonflé" par l'existence de cas à priori défavorables.

Il en résulte, finalement que le sevrage stéroïdien à l'aide des antimalariques de synthèse est théoriquement possible, et mérite toujours d'être tenté. Cependant, il faut savoir qu'il s'agit là d'une entreprise délicate, dont les chances de réussite exigent la totale adhésion et la coopération du malade.

*

* *

TOLERANCE

Parmi les 49 malades ayant fait l'objet de cette étude, et qui ont suivi un traitement anti-paludéen continu pendant une période de 3 mois à plusieurs années, des réactions d'intolérance ont été signalées avec une fréquence de 38 p. 100.

Toutefois, certaines réserves peuvent être formulées d'emblée quant à la responsabilité des antimalariques dans la survenue de certains incidents, compte-tenu des antécédents pathologiques des malades et des intolérances qu'ils ont pu manifester à d'autres thérapeutiques. Ainsi,

- Chez les malades présentant des troubles digestifs, nous remarquons, pour 5 d'entre eux, que :

  * 3 ont fait une hépatite virale ou une dysentrie bacillaire ;
  * 1 autre, porteur de hernie diaphragmatique, a eu une hématémèse sous traitement par la Triamcinolone ;
  * Enfin, 1 sujet, se plaignant de vomissements, avait une lithiase vésiculaire manifeste.

- Par contre, 3 anciens ulcéreux gastrectomisés se trouvant dans notre série, aucun d'entre eux n'a eu le moindre incident digestif sous traitement antimalarique.

- Il en est de même pour les troubles des phanères. Sur les 3 cas où une chute de cheveux a été observée, 2 malad.s présentaient déjà, avant toute antimalariathérapie, des signes d'imprégnation cortisonique.

- Seuls les troubles oculaires signalés semblent pouvoir être reliés à la seule quinoléinothérapie puisque 5 sujets sur les 6 qui en ont souffert, ne recevaient aucun traitement hormonal associé.

Notons enfin l'unique accident nerveux -tremblement- qui a rapidement disparu après la baisse d'une dose initialement trop forte de Nivaquine (600 mg / j.)

Au total, de tous les troubles observés à propos des antimalariques, les manifestations digestives occupent la place la plus importante dans notre série. Tous les signes digestifs décrits dans la littérature y ont été notés, sauf, toutefois, l'apparition d'ulcère gastrique. Au contraire, remarquable est apparue la tolérance de cette médication chez les anciens ulcéreux.

Par ailleurs, ni les lésions rétiniennes, mentionnées par HOBBS et collaborateurs, ni les troubles cutanés (éruption maculo-papuleuse , anomalies pigmentaires) n'ont été relevés, pas plus que les incidents hématologiques et urinaires signalés par certains auteurs.

Les différentes études appréciant l'intolérance aux antimalariques donnent des résultats extrêmement variables selon les auteurs.

Pour les sels de chloroquine, par exemple, le pourcentage de malades ayant eu des manifestations d'intolérance est ainsi évalué :

Auteurs	Pourcentage d'intolérance	Nombre de malades observés
BAGNALL.....	55 %	125
CRAMER.....	12 %	151
COHEN, CALKINS.....	57 %	21
SCHERBEL.....	55 %	805
LA TONA et NORCROSS.....	28 %	145
FREEDMAN et STEINBERG.....	62 %	53

A l'origine de ces divergences d'appréciation entrent probablement en ligne de compte, non seulement la dose et la nature du dérivé quinoléique administré, mais encore la plus ou moins grande confiance accordée au produit, d'abord par le médecin, ensuite par le malade.

Il semble cependant qu'on s'accorde généralement à reconnaître une meilleure tolérance à l'hydroxychloroquine qu'au sulfate ou au diphosphate de chloroquine. Ainsi,

- DELBARRE, CAYLA et COSTE ont noté 50 p. 100 d'incidents avec la chloroquine et seulement 25 p. 100 avec l'hydroxychloroquine.

- CRAMER, qui relevait 12 p. 100 d'incidents avec la chloroquine, n'en remarquait que 6 p. 100 dus au Plaquénil.

Que représentent nos résultats ? Sans conclure sur un faible chiffre de 19 intolérances observées chez nos 49 patients, il nous a semblé que :

* La fréquence des intolérances retrouvée correspond à peu près à la valeur moyenne signalée dans diverses publications.
* L'hydroxychloroquine est d'une toxicité nettement moindre que les autres dérivés quinoléiques employés, notion confirmée si l'on considère la fréquence respective des arrêts de traitement suscités par les intolérances constatées.

Cette fréquence d'interruption thérapeutique en raison des "side-effects" est, ici encore, extrêmement variable selon les auteurs, car sa décision n'est pas basée seulement sur une constation, mais sur un jugement ; c'est dire le rôle que jouent ici la tendance au septicisme ou à l'inverse, la confiance de l'observateur dans le médicament. La simple lecture du tableau suivant suffit pour s'en convaincre :

Auteurs	Pourcentage d'arrêts du Traitement	Nombre de malades observés
BAGNALL.....	10 %	125
SCHERBEL.....	7 %	805
YOUNG.....	6 %	50
FREEDMAN et STEINBERG.....	9 %	53
LA TONA et NORCROSS.....	11 %	145
KERUZORE, COSTE et DELBARRE..	31 %	89
RYCKEWAERT, KAHN et DEBEYRE..	40 %	110
Notre série.....	14 %	49

Dans le détail, sur ces 7 arrêts constatés dans notre série, 3 semblent avoir été décidés par suite d'un trop prompt découragement et du malade et du médecin, sans tenter ni une réduction de dose, ni le changement de l'antimalarique prescrit.

Ailleurs, la suppression du traitement n'a été envisagée devant la persistance des troubles malgré la réduction de la posologie et, dans un cas, l'administration par voie rectale.

Il semble que c'est seulement dans ce dernier groupe d'arrêts de la thérapeutique que l'on est en droit de parler d'intolérance aux antimalariques. Ces cas représentent 8 p. 100 des malades étudiés dans notre

enquête ; c'est dire l'excellente tolérance des antipaludéens de synthèse.

*

* *

Cette thérapeutique antimalarique jouit donc d'une grande inocuité. Elle peut et doit être utilisée sur de longues périodes. Cependant, son arrêt nécessite une grande attention, et que l'on s'assure de l'état quiescent effectif du processus inflammatoire. Une interruption trop hâtive, même lorsque le résultat obtenu est excellent, conduit inévitablement à la rechute comme le montre l'observation suivante d'une malade peu disciplinée.

Observation N° 8, Madame DEL... Clémence, 73 ans.

Polyarthrite rhumatoïde ancienne datant de 20 ans, traitée antérieurement par 2 cures de sels d'or qui ont procuré une accalmie durant 15 ans.

Depuis 2 ans, avant l'hospitalisation pour une poussée aiguë, la malade souffre des genoux et présente des signes inflammatoires nets. La radiographie montre un pincement de l'interligne fémoro-tibial.

Après l'insuccès de 4 infiltrations articulaires de corticoïdes, la malade est soumise à un traitement comprenant 600 mg / j. de Plaquénil et 2 g / j. d'aspirine.

* la V. S. initiale est à 83 mm à la première heure,
* le test au latex est positif au taux de 1/40 000,
* la réaction de Waaler-Rose, à 1/1 024.

En deux mois, on observe une amélioration progressive des signes inflammatoires et fonctionnels, et un abaissement régulier du chiffre de sédiométrie. La malade quitte l'hôpital dans un état excellent : sans douleur, ni signes inflammatoires locaux, et avec une fonction articulaire considérablement améliorée. Sa vitesse de sédimentation s'est normalisée (8 mm à la première heure). Le même traitement est prescrit à sa sortie, et pour une durée de 2 mois.

Madame DEL... continue pendant un mois la prise quotidienne de Plaquénil et d'aspirine, puis interrompt ce traitement sans raison valable.

En quelques jours apparaît une rechute ; un traitement par le Quinercyl immédiatement entrepris n'est parvenu à la résoudre qu'au bout d'un mois.

*

* *

C O N C L U S I O N S

L'analyse de 49 observations, sélectionnées selon les critères définis pour limiter le nombre des facteurs influant sur les résultats et mettre en lumière l'action intrinsèque des antimalariques de synthèse, permet d'espérer de grands avantages de ces produits dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde.

1° - Leur efficacité, appréciée au bout d'un an, est estimée à 60 % environ ; le chiffre de 84 % effectivement constaté doit être corrigé par les résultats des épreuves de "double-blind". Une condition est cependant fondamentale pour l'efficacité : c'est de persévérer dans l'application du traitement avant de conclure à l'échec. Cela implique une discipline consentie du malade, et la confiance accordée par le médecin au produit, et communiquée ensuite au patient.

2° - Un corollaire de cette efficacité est la possibilité de retrouver l'échéance de la corticoïdothérapie. Dans les cas où celle-ci est indispensable, la synergie des antimalariques permet d'économiser sur les doses d'hormone et réduit autant les risques de cortico-dépendance ainsi que la fréquence des autres inconvénients du traitement stéroïdien .

3° - La tolérance des antipaludéens, loin d'être parfaite, ne pose qu'exceptionnellement des problèmes sérieux.

- Les accidents secondaires ne méritent, la plupart du temps, que le nom d'incidents et sont, d'ailleurs, réversibles grâce à la réduction de la dose ou au changement du dérivé employé.

- La fréquence des interruptions pour intolérance au produit est variable, en grande partie dépendante de la coopération ou de la réticence du malade et de la conviction du médecin.

4° - L'absence totale d'accoutumance ou de "rebond" après l'arrêt du traitement est un autre mérite des antimalariques.

L'usage de ces médicaments révèle cependant des insuffisances :

- Soulignons d'abord, la lenteur d'apparition de la réponse, qui détermine une période initiale éprouvante pour le malade dont le découragement entraîne des échecs immérités. L'emploi, en association, d'un anti-inflammatoire à action rapide, tel un corticoïde, à condition qu'il soit prescrit à faible dose, permet de franchir ce cap difficile et augmente les chances de succès.

- La quinoléinothérapie n'apporte rien de révolutionnaire en ce sens qu'elle n'est qu'une bonne médication tendant à combattre et limiter le processus inflammatoire de cette curieuse affection qu'est la Polyarthrite Rhumatoïde. Elle ne constitue pas un traitement curatif, et de ce fait découle le caractère aléatoire de son efficacité.

Ainsi, les antimalariques de synthèse apparaissent d'une efficacité moyenne dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde, encore que les avantages dépassent les inconvénients.

Leur administration au long cours est dans l'ensemble bien tolérée, moins dangereuse que celle des anti-inflammatoires majeurs, et mérite d'être essagée avant les sels d'or et la phénylbutazone. La

corticothérapie d'emblée est trop souvent abusive, posant le difficile problème du sevrage que les antipaludéens ne peuvent résoudre que partiellement.

Si l'emploi au long cours des antimalariques ne pose pas de problème majeur, hormis la surveillance oculaire, par contre, l'arrêt de ce traitement exige une certaine prudence. La décision n'en devrait être prise qu'avec la garantie d'une "extinction" du processus inflammatoire et d'une durée suffisamment longue d'administration.

A ce prix seulement, les antimalariques de synthèse peuvent acquérir leurs titres de noblesse dans le difficile traitment de la Polyarthrite Rhumatoïde.

*

* *

MALADES HOSPITALISES .

CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE - HOPITAL COCHIN - PARIS

1 -	AUF...	Blanche	6804		
2 -	BAU...	Marguerite	9740		
3 -	BEU...	Marie Louise	7843		
4 -	BLA...	Jeanne	7117		
5 -	BOU...	Georgette	8446		
6 -	CHA...	René	9215		
7 -	CLA...	Lucienne	5926		
8 -	DEL...	Clémence	7407		
9 -	DEL...	Jeannine	2999		
10 -	DE SO.	Adolphe	4710		
11 -	DUB...	Eloïse	7156		
12 -	DUB...	Bernard	8514		
13 -	FIG...	Marcelle	14		
14 -	FOU...	Andréa	4547		
15 -	GRE...	Jeanne	1339		
16 -	KRA...	Vincent	7402		
17 -	LAB...	Marie	8527		
18 -	LE CH.	Jean	7046		
19 -	LE DU.	Roland	6419		
20 -	LEJ...	Mathilde	9597		
21 -	LEV...	Adrienne	7106		
22 -	LIE...	Marguerite	7658		
23 -	LUT...	Marguerite	4047		
24 -	MON...	Geneviève	7158		
25 -	MOR...	Marie Jane	1392		
26 -	MUT...	Marcelle	7560		
27 -	POT...	Athine	7031		
28 -	RAT...	Marcelle	5510		
29 -	RAV...	Roland	8[illegible]0		
30 -	MON...	Estelle	9907		
31 -	SAR...	Jeanne	5874		
32 -	VAL...	Juan	6448		
33 -	VAN...	Raymonde	8863		
34 -	WAS...	Rolande	6373		

*

* *

MALADES SUIVIS EN CONSULTATION

Consultation de la Clinique de Rhumatologie de COCHIN-PARIS

35 - BAR... Catherine 32 539
36 - LEG... Marguerite 35 791
37 - LER... Louise 34 019
38 - NUS... Georgette 39 188
39 - PLR... Lucie 39 038
40 - PET... Germaine 41 170
41 - PET... Marie 40 185
42 - RAC... Odette 32 285
43 - St PI. 33 410

*

* *

Malades personnels de Monsieur le Docteur J. CAYLA

44 - ALB... Christiane
45 - DUB...
46 - GLA...
47 - GRE... Roger
48 - THI... Germaine
49 - SAG...

*

* *

B I B L I O G R A P H I E

Les publications suivantes, consultées à l'occasion de ce travail, contiennent une importante bibliographie.

1 - BAGNALL A. W. - The value of chloroquine on rheumatoid disease : a four year study of continuous therapy. Canad. Med, Ass. J. 1957, 77, 182-194.

2 - BROUILLET J. - Rhumatismes inflammatoires et antimalariques. Mémoire de C. E. S. Rhumatologie. Paris 1963.

3 - BICKEL G. - Avantages et Inconvénients respectifs des principaux dérivés cortisoniques. Vie Médicale 1963, 44, 37-44.

4 - COHEN S. and CALKINS E. - A controlled study of chloroquine as an antirheumatic agent. Arthr. and Rheum. 1958, 297.

5 - COSTE F. - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 1963, 4, 269.

6 - COSTE F. - Les antimalariques en rhumatologie. Progès Médical, 1963, 91, 165-172, N°5.

7 - CRAMER Q. - Rheumatoid diseases, antimalarials (chloroquine and hydroxychloroquine) as therapeutic aids. Missouri Med. 1958, 4, 1 203 - 1 207.

8 - DAVID-CHAUSSE M. F. - Applications récentes des antipaludéens. Journal Méd. Bordeaux. 1962, 139, 1 747 - 1 753.

9 - DAVID-CHAUSSE J. et F., PICOT C. - Antimalariques et sevrage du traitement cortisonique dans 34 cas de polyarthrite rhumatoïde. Rhumatologie 1964, 16, 13-19, N° 8.

10 - DELBARRE F. - Le traitement de la polyarthrite chronique évolutive au début. Vie médicale 1959, 40, 1 077-1 093.

11 - DELBARRE F., CAYLA J., et COSTE F. - Bilan de l'action thérapeutique des antimalariques dans les rhumatismes inflammatoires. Atti del X Congresso (Rome 1961), Vol. II, 1 447-1 449. Minerva Medical. Turin.

12 - DUCHANGE H. - Etude critique des effets de la Nivaquine au cours de la polyarthrite chronique évolutive. Quelle place accorder à ce nouveau traitement ? Thèse méd. Paris, 1956.

13 - DUCHANGE H. - Les antimalariques dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Rhumatologie, 1959, 11, 16-23.

14 - DUCHESNAY G. - La place de la Nivaquine dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. Gazette Santé Publique. 1961, 397.

15 - DURANT J. et MAITREPIERRE J. - Les antipaludéens dans le traitement des rhumatismes chroniques inflammatoires. Rhumatologie 1964, 16, 271-279, N° 6.

16 - FERNANDEZ DEL VALLADO P., GIJON BANOS J., GARCIA SORO J. M. - Les antimalariques dans la polyarthrite chronique évolutive. Rhumatologie 1965, 17, 61-65, N° 2.

17 - FORESTIER J. et CERTONCINY A. - Essai de traitement des rhumatismes inflammatoires par les antimalariques de synthèse. Rev. Rhum.; 1954, 5, 395-398.

18 - FREEDMAN A. - Antimalarials and Rheumatoid arthritis. The Lancet 1957, 431.

19 - FREEDMAN A. - Chloroquine and Rheumatoid arthritis. A short term controlled trial. Ann. Rheum. Dis. 1956, 15, 251.

20 - FREEDMAN A. and STEINBERG V. L. - Chloroquine in rheumatoid arthritis ; a double blindfold trial of treatment for one year. Ann. Rheum. Dis. 1960, 243-250.

21 - GUILLEMAN P. - Les antipaludéens de synthèse. Leurs applications thérapeutiques actuelles. Rev. Prat. 1962, 12, 89-103.

22 - HAMILTON E. and SCOTT J. T. - Hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum. 1962, 5, 502-512.

23 - HAYCU G. G. - Rheumatoid arthritis therapy : a rationale and the use on chloroquine diphosphate. Amer. J. Med. Sciences. 1953, 225, 71-75.

24 - HOBBS H. E. and CALNAN C. D. - The ocular complications roquine therapy. Lancet 1958, 1, 1207-1208.

25 - KERUZORE A., COSTE F. et DELBARRE F. - Traitement des rhumatismes inflammatoires par les antimalariques. (Chloroquine-Hydroxy-chloroquine) Sem. Hôp. Paris 1960, 999-1008, N° 28.

26 - KIRSCHENBAUM B. - Psoriasis following administration of anti-malarial drugs. J. A. M. A. 1963, 185, 13, 1044.

27 - KUIPERS R. K. W. - L'emploi d'antipaludiques synthétiques dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. J. belge Med. Phys. et Rhum. 1959, fascicule 3, Vol. 14.

28 - LACAPERE J., MONNIER H. et VIAL G. - Essais de traitement des rhumatismes chroniques par un antimalarique de synthèse dérivé de la quinoléine. Rev. Rhum. 1954, 5, 400.

29 - LACAPERE J., MONNIER H., BONHOMME F. et DELAVILLE G. - Etude sur l'emploi et le mode d'action des antimalariques de synthèse dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. Rev. Rhum. 1961, 28, 1-9, N° 1/2.

30 - LACAPERE J., BONHOMME F. et DELAVILLE G. - La place actuelle des antimalariques de synthèse dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. Presse Médicale 1962, 70, 209-211.

31 - LA TONA R. et NORCROSS B. M. - Clinical evaluation of chloroquine in rheumatoid arthritis. Arch. Interamer. Rheum. 1959, 2, 595-603.

32 - LOUYOT P., GAUCHER A., JEANBLANC J. et MONTET Y. - Bilan de la Thérapeutique au long cours par la chloroquine et l'hydroxychloroquine en rhumatologie. Rhumatologie 1964, 16, 377-380.

33 - LOUYOT P., GAUCHER A., METZ R. - La place des antimalariques dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive. Médecine et Hygiène 1961, 1019-1020, N° 530.

34 - MAINLAND D. and SUTCLIFFE M. I. - Hydroxychloroquine sulfate in rheumatoid arthritis, a six month double blind trial. Bull. Rheum. Dis. 1962, 13, 287.

35 - MENIN Y., EHRHART C. et CHEVREL M. - La dépigmentation pileuse, complication bénigne des traitements par les sels de chloroquine, Presse Médicale 1961, 1215, N° 27.

36 - NIEWG H. D., BOUMA H. G. K., VRIED K. and JANSZ A. - Haematological side-effects of some antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis. 1963, 22, 440-443, N° 6.

37 - PAGE F. - Treatment of Le with Mepacrine. Lancet 1951, 755-758.

38 - PESTEL M. - Anomalies oculaires et pigmentation chez les sujets traités par les antipaludéens de synthèse. Presse Médicale, 1964, 968, N° 16.

39 - PICOT C. - L'utilisation pratique des antimalariques sur 109 cas de polyarthrite rhumatoïde. Thèse Méd. Bordeaux 1963.

40 - POPERT A. J., MEIJERS K. A. E., SHARP J. and BIER F. - Chloroquine diphosphate in rheumatoid arthritis. A controled trial. Ann. Rheum. Dis 1961, 20, 18-35.

41 - RYCKEWAERT A. - Traitement de la polyarthrite chronique évolutive par les antimalariques de synthèse. Sem. Hôp. Paris 1955, 1504.

42 - RYCKEWAERT A., KAHN M. F. et DEBEYRE N. - Le traitement de la polyarthrite chronique rhumatismale par le chloroquine. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 3045-3055, N° 63.

43 - RYCKEWAERT A., KAHN M. F. et DEBEYRE N. - Résultats d'un essai traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'hydroxychloroquine. Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 319-525, N° 8.

44 - SCHERBEL A. L., SCHUCHTER S. L. and HARRISON J. W. - Comparison of effects of two antimalarial agents : hycroxychloroquine sulfate and chloroquine phosphate in patients with rheumatoid arthritis. Clev. Clin. Quart. 1957, 105-114.

45 - SCHERBEL A. L. - Long-term maintenance therapy with -amino quinoline compounds in rheumatoid arthritis. Clev. Clin. Found. 1961, pp : 555-561.

46 - SCULL E. - Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum. 1962, 5, 30-36.

47 - SEJOURNET G. - Le 2-5 dihydrobenzoate de chloroquine. Nouvelle thérapeutique de l'arthrite rhumatoïde. Thérapie 1960, XV.

48 - VERHAEGHE A., LEBEURRE R. et DARNET C. - Compte-Rendu de l'utilisation dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive d'une médication associant notamment deux antimalariques de synthèse. Rev. Rhum. 1963, 302-305, N° 5.

49 - VIGNON G. et DURANT J. - Les antimalariques de synthèse dans le traitement de la polyarthrite chronique. Rev. Lyon. Med. 1963, 12, 113-116, N° Spécial.

50 - WEISSENBACH R. J. et FAULONG M. - Le traitement des rhumatismes inflammatoires par les antimalariques de synthèse. Les Nouvelles Thérapeutiques 1955, 15, N° 7.

51 - YOUNG J. P. - Chloroquine phosphate (aralen) in the long term treatment of rheumatoid arthritis. Ann. Int. Med 1959, 1 159-1 178.

*

* *

Vu, le Président de Thèse

Professeur F. DELBARRE

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90